

Le remède moléculaire

Nouveaux horizons en pharmacie

Que se passe-t-il lorsque des substances hormonales et médicamenteuses entrent en interaction avec une cellule vivante? Après avoir longtemps appartenu au domaine de l'incertitude et de la conjecture, la réponse à cette question commence à nous être donnée par des chercheurs du CNRC qui sont parvenus à observer les processus qui se déroulent au niveau moléculaire.

Quand on parle de certaines thérapeutiques modernes, on dit souvent que le remède est pire que le mal. Les médicaments n'étant pas spécifiques du site de la maladie, ils peuvent tout autant affecter les parties saines que les parties malades de l'organisme. Ceci est dû en partie à la nature de la recherche pharmaceutique qui, dans de nombreux cas, se limite à l'étude des effets des produits chimiques uniquement au niveau macroscopique, c'est-à-dire au niveau de l'animal entier. En simplifiant, disons que des produits chimiques prometteurs sont administrés à des animaux malades que l'on tient ensuite en observation pour voir si leur état s'améliore. Pour reprendre l'expression d'un chimiste clinicien, cette approche peut se comparer à une sorte de roulette russe médicale. On sauve les reins en sacrifiant le foie.

Les choses sont en voie de changer puisque, au cours de ces dernières années, ce domaine de recherche a été développé par des scientifiques travaillant avec des techniques de pointe leur permettant de mettre en lumière les désordres intervenant au niveau cellulaire et qui leur avaient jusqu'alors été dissimulés par les caractéristiques superficielles de la maladie. Le Dr Ian C. P. Smith, chimiste théoricien de formation, qui voit dans ces méthodes un moyen d'agir sur la nature moléculaire de certaines maladies, est un de ces scientifiques. Grâce à ce genre de données précises, les chercheurs parviendront peut-être à façonner la structure des médicaments pour combattre certaines aberrations moléculaires spécifiques qui sous-tendent les maladies; et c'est cette approche que l'on a déjà qualifiée de «médecine moléculaire». Au cours de ces six dernières années, le Dr Smith et ses collaborateurs, le Dr Keith Butler et le Dr Roxanne Deslauriers, ont concentré leurs efforts sur la mince «peau» biomoléculaire qui enveloppe la cellule vivante et sur les composés qui entrent en interaction avec elle. Le bon

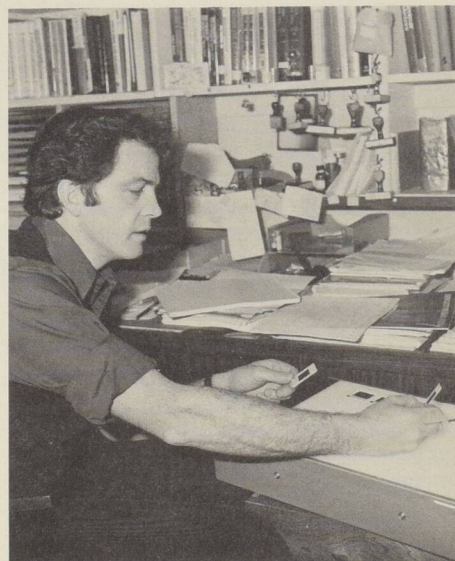
fonctionnement de cette membrane complexe est indispensable à la santé de la cellule et, finalement, à l'organisme entier.

Appelée membrane plasmique, elle préserve l'intégrité fondamentale de la cellule en permettant la pénétration des éléments nécessaires et l'évacuation des déchets métaboliques. La surface externe, revêtue de structures antigéniques protectrices faisant fonction de plaques d'identité chimiques, est le visage que la cellule présente au monde extérieur.

Écoutons le Dr Smith: «Nous commençons seulement à comprendre la façon dont cette peau est organisée et, notamment, de quelle manière ses éléments moléculaires constitués en majeure partie de protéines et de composés semblables à des lipides, entrent en interaction les uns avec les autres. Pour comprendre ce qui rend la cellule malade il nous en faut connaître l'aspect à l'état sain.»

Une des molécules étudiées intensivement par ces chercheurs est le cholestérol. Le Dr Smith poursuit: «Bien que les dangers dus à l'excès de cholestérol soient bien connus: formation de plaques dans les artères, durcissement des vaisseaux sanguins, etc., cette substance est extrêmement importante pour assurer le bon fonctionnement des membranes plasmiques des mammifères. Au fil des années, nous avons utilisé des techniques spéciales pour étudier l'emplacement et les effets du cholestérol au sein de la matrice protéinolipidique de la membrane et nous avons maintenant une assez bonne idée de sa fonction.»

Il s'avère que le cholestérol contrôle la rigidification et le déplacement des acides gras, molécules en forme de chaînes qui s'ordonnent pour former la majeure partie du milieu interne de la membrane. «Autrement dit», précise le Dr Smith, «il détermine le degré de 'fluidité' du système. A l'état normal, la membrane ressemble plus à un liquide qu'à un solide, mais un excès de cholestérol gêne le passage de substances qui, habituellement, traversent la membrane sans difficulté et la fait durcir ou lui donne une consistance cireuse. Les antigènes protecteurs qui se trouvent sur la surface extérieure perdent également de leur mobilité et ne sont plus en mesure de protéger la cellule des dangers extérieurs. Les cliniciens, qui luttent contre le cancer en mobilisant les défenses immunologiques de l'organisme contre



Bruce Kane, PIB, NRC/DIP, CNRC

Le Dr Ian C. P. Smith examine les diapositives utilisées pour illustrer les résultats de ses travaux.

Dr. Ian C. P. Smith examines slides used to illustrate the results of his work.

l'infection, étudient maintenant sérieusement dans quelle mesure la teneur en cholestérol aurait une incidence sur les résultats de leur thérapeutique.»

Une insuffisance de cholestérol risque par ailleurs de trop accroître la fluidité de la membrane et de réduire ainsi sa sélectivité naturelle vis-à-vis des molécules qui la traversent. La loi biologique régissant l'entrée des substances nutritives et l'expulsion des déchets n'est alors plus respectée.

Les techniques analytiques utilisées par le groupe sont désignées par les termes quelque peu obscurs de spectroscopie de résonance du spin électronique (RSE) et de résonance magnétique nucléaire (RMN). Bien que l'instrumentation et la terminologie qui l'accompagne soient complexes, la méthode consiste essentiellement à attacher des «étiquettes» magnétiques à des molécules comme le cholestérol et à les insérer dans des membranes témoins. Ceci permet à l'instrument de «voir» l'environnement adjacent à l'étiquette et, aux observateurs, d'étudier minutieusement les modifications auxquelles la membrane est soumise, comme, notamment, d'importantes modifications de la fluidité.

Les chercheurs appliquent maintenant leurs techniques aux cellules vivantes (on a récemment démontré que les membranes des cellules leucémiques humaines diffèrent considérablement des globules blancs normaux)